DER EINFLUSS VON PHYSOSTIGMIN AUF DIE SEDIERUNG DURCH LORMETAZEPAM

Peter Zwisler

1980

Aus der Anaesthesieabteilung
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke)

der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle)

Studie über den Einfluß von Physostigmin auf die Sedierung durch Lormetapezam

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Peter Zwisler
Lindau

München 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 25. 3. 1980

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung
2.	Material und Methodik
2.1.	Pharmaka
2.2.	Methodik
2.2.1.	Versuchspersonen
2.2.2.	Dosierung
2.2.3.	Experimentelles Design
2.2.4.	Meßparameter
2.2.5.	Versuchsdurchführung
2.2.6.	Auswertung
3.	Ergebnisse
3.1.	EEG
3.2.	Herzfrequenz und Blutdruck
3.3.	Hämoglobin
3.4.	Nebenwirkungen
4.	Diskussion
5.	Zusammenfassung
6.	Tabellen und Abbildungen
7.	Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Physostigmin ist eine Anticholinesterase, die die Blut-Liquorschranke durchdringt und in der jüngeren Literatur öfter als Antidot bei Vergiftungen mit Substanzen, die ein anticholinerges Syndrom auslösen, erwähnt wurde.

So beschrieben Crowell und Ketchum (8), Duvoisin und Katz (12), Holzgraf et al. (15), Koelle (19), Smiler et al. (29) und Smith et al. (30) die antagonistische Wirkung von Physostigmin zu Atropin oder Scopolamin, Czech et al. (9), Daunderer (11), Janson et al. (17), Liberti et al. (23), und Schuster et al. (31) Behandlungserfolge mit Physostigmin bei durch trizyklische Antidepressiva hervorgerufenen Vergiftungen.

Lee et al. (22)berichteten über durch Antihistaminika ausgelöste zentralnervöse Nebenwirkungen, die mit Physostigmin beseitigt werden konnten, Ambani et al. (1) und Eckstein und Vicente-Eckstein (14) beseitigten damit durch Phenothiazin bewirkte extrapyramidale Dyskinesen, Bernards (5) behandelte ein durch eine Phenothiazinüberdosis ausgelöstes Koma mit Physostigmin erfolgreich.

Balmer (3), Blitt und Petty (5), Brebner und Hadley (7) zeigten, daß sich Narkoseüberhänge, wie sie z.B. auch bei Anwendung von Lormetazepam auftreten, mit Physostigmin beenden lassen.

SHF 312 BC (Lormetapezam) ist ein stark hypnotisch wirkendes Benzodiazepim, das bei Lachgas/Sauerstoff-Anästhesie eingesetzt wird. Ein Nachteil des Lormetapezams - wie aller Benzodiazepine - ist die relativ schlechte Steuerbarkeit, so daß es zu länger andauernden Narkoseüberhängen mit komatösen Zuständen kommen kann. Dieser Versuch sollte prüfen, ob Physostigmin sich zur Behandlung solcher Narkoseüberhänge eignet.

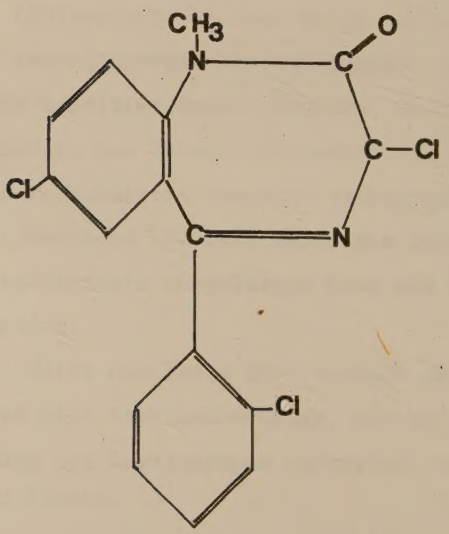
Hierzu wurde vor allem die Elektroenzephalografie benützt, da sie objektive, vergleichbare und fortlaufende Messungen der Hirntätigkeit ermöglicht. Weiter sollten mögliche Wirkungen auf Vitalfunktionen und das subjektive Befinden festgestellt werden.

2. Material und Methodik

2.1. Pharmaka:

2.1.1. SHF 3 12 BC (Lormetapezam) ist ein Chlordiazepinderivat mit hypnotischer Wirkung, das die Firma Schering in 10 ml Ampullen mit 2 mg Lormetapezam herstellt. Es wird bei einer Halbwertzeit von 13 Stunden über die Nieren ausgeschieden und hat folgende Strukturformel:

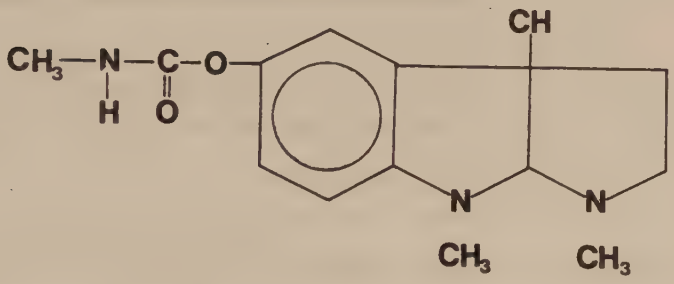
LORMETAZEPAM (SHF 312)



2.1.2. Physostigmin:

Physostigmin ist ein pflanzliches Carbamat, das von der Firma Dr. Köhler Chemie, Alsbach, in 5 ml Ampullen mit 2 mg Physostigminsalizylat hergestellt wird und folgende Strukturformel hat:

PHYSOSTIGMIN



Physostigmin kann als tertiärer, fettlöslicher, nicht ionisierter Cholinesterasehemmer die Blut-Liquorschranke durchdringen und deshalb cerebrale, anticholinerge Intoxikationserscheinungen aufheben. Eine subcutane Injektion von 1 mg ist spätestens nach 2 Stunden abgebaut (19), der chemische Abbauvorgang wurde von Meyer und Schneider beschrieben (24).

2.1.3. Atropin wurde zur Vermeidung möglicherweise auftretender unerwünschter Nebenwirkungen von Physostigmin gegeben.

2.2. Methodik:

2.2.1. Anzahl der Probanden:

An der Prüfung nahmen insgesamt 12 gesunde männliche Probanden teil, die über Ziel, Versuchsablauf und Medikation vollständig informiert wurden und danach ihr Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme gaben.

Folgende Voraussetzungen erfüllten alle Probanden:

Alter: 18 - 28 Jahre

EEG: ohne Zeichen einer potentiell erhöhten Anfallsbereitschaft

EKG: innerhalb der Norm

keine pathologischen Laborbefunde

keine pathologischen klinischen Befunde

keine Psychose

keine schwerwiegenden Organerkrankungen (auch nicht mehr bestehende)

keine schwerwiegende akute oder chronische Nierenfunktionsstörung

keine Akutbehandlung mit Psychopharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquilizer, Stimulantien) und akute Drogenabhängigkeit,

keine Benzodiazepinallergie.

2.2.2. Dosierung:

SHF 3 12 BC: 2 mg/70 kg Körpergewicht

Atropin: 1 mg

Physostigmin: 2 mg

2.2.3. Experimentelles Design:

Die Untersuchung wurde als einfache Blindstudie durchgeführt.

2.2.4. Meßparameter:

4.1. EEG

4.2. EKG, Extremitätenableitung 2

4.3. Blutdruck (RR) am linken Oberarm

4.4. Puls über EKG ausgezählt

4.5. Laborwerte: Hb, Hk und BZ

2.2.5. Versuchsdurchführung:

5.1. Die Versuchspersonen erschienen am Versuchstag nach ausreichendem Nachtschlaf nüchtern. Sie wurden über die Medikation und den Versuchsablauf aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.
Die Versuchsdurchführung erfolgte in einem ruhigen, leicht abgedunkelten Raum.

5.2. Danach erfolgte das Kleben der Elektroden für das EEG nach folgenden Ableitpunkten: FP_2, C_4, O_2 zu A_2 und Okkulogramm.

Die hohlen Metallelektroden wurden mit 4% Kollodium auf die vorher entfettete Haut geklebt und mit Hellige Elektrodengel auf Werte unter 10 Ω gebracht.

Das EEG wurde mit einem Beckmann-Gerät auf 4 Kanälen fortlaufend mit 1,5 cm/sec Geschwindigkeit auf Endlospapier geschrieben. Die Aufzeichnung begann 10 Min vor der ersten Injektion und endete mit der 60. Min nach Injektionsbeginn.

5.3. Zur Ableitung des EKG (Extremitätenableitung I) wurden selbstklebende Elektroden angebracht. Das EKG wurde auf einem Kanal des EEG-Gerätes aufgezeichnet.

5.4. Anschließend wurden 2 i.v. Dauerkanülen (Abbocath Nr. 18) gelegt:
Am linken Unterarm zur Abnahme der Blutwerte, am rechten Unterarm zum Anlegen einer Dauerinfusion.
Vor Beginn des Versuches wurden 250 ml Glucose 5%, während des Versuchs isotone Kochsalzlösung mit 20 ml/Std infundiert.
Die Zeiten für die Blutabnahme zur Bestimmung der Laborwerte sind aus dem Zeitplan ersichtlich (s. Anhang).

5.5. Der Blutdruck (nach Riva Rocci) wurde zu folgenden Zeitpunkten gemessen:
- 10', - 8', - 6', + 2', + 4', + 6', + 8',
+ 10', + 24', + 10', + 24', + 30', + 32',
+ 34', + 36', + 38', + 40', + 45', + 60',
die Herzfrequenz zu denselben Zeiten aus dem EKG ermittelt. In der Zeit + 24' bis + 45' wurde sie jedoch abweichend vom obigen Zeitplan jede Minute bestimmt.

5.6. Injektion der verwendeten Substanzen:
Zum Zeitpunkt 0 wurde Lormetazepam in der angegebenen Dosierung in 60 sec i.v. injeziert.
In der 25. Minute wurde zur Verhinderung parasympathischer Nebenwirkungen 1 mg Atropin in 60 sec i.v.gegeben.
In der 30. Minute wurden 2 mg Physostigmin über 2 Min i.v. appliziert.
Der Versuch war 60 Min nach Injektion von Lormetazepam zu Ende.

5.7. Nach Versuchsende wurden den Versuchspersonen zur Feststellung möglicher Nebenwirkungen folgende Fragen gestellt:
a) Sind Sie eingeschlafen?
b) Haben Sie während der gesamten Versuchsdauer geschlafen?
c) Hatten Sie das Gefühl, plötzlich wach zu werden?

d) Hatten Sie Mundtrockenheit, übermäßigen Speichelfluß, Harndrang oder Darmblähungen?

e) Hatten Sie sonst irgendwelche Nebenwirkungen bemerkt?

f) Fühlen Sie sich jetzt wach?

2.2.6. Auswertung:

Das EEG wurde nach dem von Kugler (20, 21) angegebenen Schema ausgewertet. Dabei wurde aus den Hirnstromkurven für jeweils 40 sec ein Vigilanzstadium nach dem in Tabelle 1 angegebenen Kriterien ermittelt.
Aus den Blutdruckwerten aller Versuchspersonen (Zeitpunkte der Messungen in Abschnitt 5.5) wurden Mittelwerte errechnet. Ebenso wurde mit der Herzfrequenz und den Hämoglobinwerten verfahren.

3. Ergebnisse:

3.1. EEG:

Das Mittelwertvigilosomnogramm (Abb.1) zeigt ab der 36. Minute einen deutlichen Rückgang der Schlaftiefe bis zur 42. Minute. Dabei wird ein Unterschied von 4 1/2 Stadien erreicht (C_1 - A_2 - B). Die Auswertung des Okkulogramms ergibt im gleichen Zeitintervall einen raschen Anstieg der RAB während die Zahl der LAB rückläufig ist.

In Abb. 2 wurden die Mittelwerte aus Abb. 1 in Dekaden zusammengefaßt. Um den Vorgang nach Injektion von Physostigmin deutlicher zu machen, wurden jedoch abweichend vom Dekadensystem andere Intervalle gewählt. So wurden von der 20. bis zur 32. Minute 12 Minuten zu einem Mittelwert zusammengefaßt, der Zeitraum 32. bis 42. Minute in zwei 5 Minuten-Intervalle geteilt und von der 42. bis zur 50. Minute ein Mittelwert aus 8 Minuten gezogen .

Im einzelnen ergaben sich für die 12 VP's folgende Werte, die in Abb. 3 graphisch dargestellt sind.

Nr. der Vp	Übergänge der Stadien	Zeitpunkt nach Injektion von SHF 312
1	C_0 A_2	41. Minute
2	schläft bis Versuchsende in D_2	
3	C_0 A_2	41. Minute
4	schläft nicht	
5	E_0 C_0	37. Minute
6	schläft nicht	
7	C_0 B_0	37. Minute
8	E_0 A_1	38. Minute
9	C_0 B_0	36. bis 40. Minute
10	C_2 A_2	42. Minute
11	B_1 A_1	32. bis 35. Minute
12	D_0 A_2	38. Minute

Am Beispiel der Hirnstromkurve von Vp 10 wird in Abb. 4, 5 und 6 ein Einzelverlauf dargestellt:

Abb. 4: Ausgangsverhalten:

Unregelmäßige, spindelige 9/s-Tätigkeit, 20-40 Mikrovolt. Ausreichende VBR. (Ableitung rechts frontal, zentral und okzipital zur Bezugselektrode am rechten Ohr). Im Okkulogramm (OG) rasche Augenbewegungen des Wachzustandes.

Im Ekg I Sinusrhythmus mit respiratorischen Pulsfrequenzschwankungen von 58 - 62/min.

Am Ende der 60 sec dauenden Injektion von

Lormetazepam unregelmäßige 9/s-Serien und etwas vermehrt überlagernd unregelmäßige, niedrige, rasche 15-18/s-Tätigkeit.
2 Minuten nach Beginn der Lormetazepam-Injektion spärliche, unterlagerte 9/s-Wellen, dominierend diffuse, teils spindelige 15-18/s-Tätigkeit, 20-40 Mikrovolt und unterlagert niedrige 5-6/s-Wellen.
Im OG einstreuende EEG-Tätigkeit. Im EKG langsamere Pulsfrequenz von 56-60/min.
10. Minute:
Vermehrt diffuse, unregelmäßige, niedrige 3-5/s-Tätigkeit, zeitweilig überlagert von teils spindeliger, unregelmäßiger, rascher 15-18/s-Tätigkeit.

Abb. 5: 16. Minute:
Im EEG höhere, unregelmäßige 3-5/s-Tätigkeit, zeitweilig überlagert von kurzen, unregelmäßigen 12-15/s-Spindeln. Im OG einstreuende EEG-Tätigkeit. Im EKG Pulsfrequenz mit bradykarden respiratorischen Schwankungen von 54-58/min.
20. Minute:
Unregelmäßige 3/s-Tätigkeit mit einzelnen rascheren 12-15/s-Spindeln präzentral.Einzelne K-Komplexe (hohe, unregelmäßige 3/s-Wellen mit steilen Formen frontal). Im EKG Pulsfrequenz von 60-64/min.

28. Minute:
(3 Minuten nach Gabe von Atropin): Höhere 2-4/s-Tätigkeit, spärliche 5/s-Wellen, einzelne höhere K-Komplexe und kurze Sigma-Spindeln von 15/s.
Im EKG raschere Pulsfrequenz von 70-74/min.
34. Minute:
(2 Minuten nach Ende der Physostigmin-Injektion): Unregelmäßige 2-4/s-Tätigkeit, kurze Sigma-Spindeln.

Abb. 6: 40. Minute:
Unregelmäßige 2-4/s-Tätigkeit, wiederholt unregelmäßige K-Komplexe, zum Teil in Gruppen und einzelne kurze Sigma-Spindeln (12-15/s, 20-30 Mikrovolt).
Im EKG rasche Pulsfrequenz von 106-110/min.
42. Minute:
Nach Weckreizen unregelmäßige 8-9/s-Serien.
Im OG Artefakte nach Lidschluß.
Im EKG rasche Pulsfrequenz von 110-114/min.
55. Minute:
Spärliche 8-9/s-Spindeln, zeitweilig diffuse 5-7/s-Tätigkeit und niedrige, unregelmäßige, rasche 18-22/s-Tätigkeit mit Maximum frontal.
Im EKG Pulsfrequenz langsamer, 86-90/min.
59. Minute:
Niedrige, gemischte 5-6/s-Tätigkeit, spärliche

4/s-Wellen, zeitweilig raschere, niedrige 8-9/s-Serien und überlagert unregelmäßige, rasche 18-20/s-Tätigkeit.
Im OG einzelne langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen.
Im EKG Pulsfrequenz 78-84/min.

3.2. Herzfrequenz und Blutdruck:

Die Herzfrequenzmittelwertkurve in Abb. 4 zeigt einen steilen Anstieg nach Injektion von Atropin in der 25. Minute. Von einem Mittelwert von ca. 62 Schlägen in der 24. Minute ausgehend, wird in der 29. Minute ein Wert von 85 Schlägen erreicht. Von der 38. bis zur 43. Minute, also im selben Intervall, in dem die meisten Vp's aufwachen, ergibt sich ein weiterer Anstieg auf ein Maximum von 96 Schlägen, das bis zum Versuchsende nur langsam auf einen Pulswert von 86 zurückgeht. Ähnlich entwickelt sich der Blutdruck (Abb. 4). Der systolische Druck beträgt in der 24. Minute im Mittel 113 mmHg, steigt in der 30. Minute auf 126 mmHg und erreicht nach zunächst flacherem Anstieg von der 38. zur 40. Minute sein Maximum von 128 mmHg.
Der diastolische Druck steigt im selben Zeitraum von 74 auf 91 mmHg.

3.3. Hämoglobingehalt:

Der Hb-Gehalt (Abb. 5) fällt während des 10-minütigen Vorlaufes von einem Mittelwert von 15,5 g% auf 14,5 g%. Während dieser Zeit wurden 250 ml Glucose infundiert, was diesen Rückgang erklärt. Während des Versuchs steigt der Hb-Gehalt kontinuierlich auf 14,9 g%.

Ein Einfluß der Medikation kann nicht festgestellt werden.

3.4. Nebenwirkungen:

Außer Mundtrockenheit, die durch Atropin bewirkt wurde, verspürten die Vp's keinerlei Nebenwirkungen. Neun Vp's gaben an, sie glaubten, nicht geschlafen zu haben, wüßten dies aber nicht sicher, während die übrigen meinten, gut geschlafen zu haben. Keiner hatte das Gefühl, plötzlich wach geworden zu sein. Unmittelbar nach Versuchsende meinten mit Ausnahme von Vp 2, die durchgeschlafen hatte, alle, in den vergangenen Minuten vollkommen wach gewesen zu sein. Diese 11 Vp's reagierten auf Ansprechen sofort und machten einen orientierten Eindruck.

Nach 5 - 10 Minuten waren alle Vp's in der Lage den Versuchsraum zu verlassen, wobei sich allerdings motorische Schwierigkeiten bemerkbar machten. Nach 30 bis 60 Minuten konnten alle Vp's nach Hause gehen. Das selbstständige Fahren eines Kfz war dabei strikt untersagt.

4. Diskussion:

Neben den in der Einleitung genannten Fallberichten, in denen Physostigmin als Antidot bei Intoxikationen durch trizyklische Antidepressiva beschrieben wird (9, 11, 17, 23, 31), wurden von einigen Autoren auch Untersuchungen durchgeführt, die eine Verkürzung oder Aufhebung der unerwünschten Nachwirkungen dieser häufig angewandten Pharmaka auch im therapeutischen Bereich durch Physostigmin zeigen. Smith (30) stellte bei einer Studie mit 120 Frauen, die vor der Entbindung Meperidin, Propiomazin und Scopolamin bekamen, fest, daß bei 108 Patienten, denen post partum Physostigmin appliziert wurde, die Aufwachzeit im Durchschnitt bei 7,5 Minuten lag, während die 12 Patienten der Kontrollgruppe erst nach 137,8 Minuten wieder ganz wach waren. Brebner und Hadley (7) gaben 110 Patienten, die entweder 30 Minuten post operationem Unruhe zeigten, oder 2 Stunden nach der Operation nicht richtig aufgewacht waren, Physostigmin. 47 der 110 Patienten hatten vor der Operation eine Kombination von Prometazin, Droperidol und Diazepam bekommen, die übrigen nur Scopolamin.
Den Autoren zufolge alle Patienten positive Reaktionen, die meisten nach 3 - 5 Minuten.
Graber et al. (14) sedierten 21 Patienten, an denen Zahnextraktionen durchgeführt werden sollten, mit Diazepam. Nach der Extraktion bekam eine Gruppe

2 mg Physostigmin, während der Kontrollgruppe Kochsalzlösung appliziert wurde. Vor und nach den Extraktionen wurden psychomotorisch Teste durchgeführt. Die Autoren stellten im Gegensatz zu allen anderen hier bekannten Untersuchungen fest, daß die mit Physostigmin behandelte Gruppe deutlich später aufwachte. Allerdings hatten die Autoren Physostigmin und Atropin als Gemisch zugleich injeziert.

Avant et al. (2) führten an 8 Vp's eine Untersuchung mit Diazepam und Physostigmin unter EEG-Kontrolle durch. Die Diazepamdosis wurde so lange erhöht, bis im EEG alle (α)-Rhythmen verschwunden und keine Lidreflexe mehr vorhanden waren. Nach 15 Minuten wurde den Vp's in Abständen von 4 Minuten je 0,5 mg Physostigmin bis zu einer Maximaldosis von 2 mg gegeben. Der Kontrollgruppe wurde Kochsalzlösung appliziert. Die Vp's, die nicht aufgewacht waren, erhielten 15 Minuten nach der letzten Injektion noch einmal 0,5 mg Physostigmin. 15 - 240 Sekunden nach der letzten Gabe von Physostigmin waren alle Vp's wach.

Sitram (28) stellte an 7 schlafenden Vp's, die keine Medikation erhalten hatten, fest, daß niedrige Dosen (0,5 mg) Physostigmin in nicht-REM - Schlafphasen appliziert, REM - Schlaf auslösen, im REM - Schlaf injeziert Aufwachreaktionen zur Folge hatte. Höhere Dosen (1 mg) weckten die Vp's auf.

Nagy und Decsi (25) führten an Kaninchen, Katzen und Ratten EEG-Untersuchungen durch. Die Tiere wurden erst durch hohe Diazepamdosen in komatöse Zustände versetzt und bekamen dann Physostigmin. 8 - 10 Minuten nach Gabe von Physostigmin hatten sich bei allen drei Arten die vorher pathologischen Hirnströme völlig normalisiert.

Bradley und Key (6) und Dasberg und Feldman (10) stellten bei Versuchen an Katzen fest, daß Physostigmin in der Lage war, eine durch Imipramin bewirkte Synchronisation der Hirnströme wieder zu desynchronisieren.

Roy und Stullken (27) narkotisierten Hunde mit Halothan und injezierten dann Physostigmin. Nach 3 - 4 Minuten waren im EEG deutliche Aufwachzeichen erkennbar, während Horrigan (16) bei seinen ebenfalls an Hunden durchgeführten Versuchen zu dem Ergebnis kam, daß Physostigmin zwar die Halothanwirkung antagonisiere, aufgrund der kurzen Wirkungsdauer aber nicht zur Beendigung von Narkoseüberhängen bei Menschen geeignet sei.

Im Gegensatz zu der oben erwähnten Studie von Avant et al. wurde in der vorliegenden Arbeit die Dosierung nicht variiert, da die Wirkung des Physostigmins auf Lormetazepam unter immer gleichen Bedingungen untersucht werden sollte. die Vergleichbarkeit wäre jedoch unter wechselnder Dosierung von Lormetazepam nicht mehr gegeben gewesen. Ebenso

gilt dies für eine "Dosierung nach Bedarf" von Physostigmin.

Deshalb schliefen 2 Vp's nicht ein und möglicherweise ist auch der "Durchschlaf" von Vp 2 auf eine zu geringe Dosis Physostigmin zurückzuführen. Brebner und Hadley (7) haben in der oben erwähnten Studie festgestellt, daß die meisten ihrer Patienten auf 2 mg Physostigmin positiv reagierten, aber bei einigen doch höher dosiert werden mußte.

Außer den oben genannten 3 Vp's zeigten alle anderen einen Rückgang der Schlaftiefe, wobei sehr große Übergänge (z.B. Vp 8) neben schwächeren Reaktionen zu beobachten waren. Natürlich bestand auch eine Abhängigkeit zu der zum Zeitpunkt der Injektion von Physostigmin erreichten Schlaftiefe.

Bei den Vp's 9 und 11, die schon sehr früh in weniger tiefe Vigilanzstadien zurückfielen (Beginn bei Vp 9 in der 29. Minute),ist auch an eine Atropinwirkung zu denken, die bei fast allen Vp's eine starke Tachykardie auslöste und somit eine Aufwachreaktion eingeleitet haben könnte. Für die übrigen Vp's ist das nicht anzunehmen, da sich ihre Schlaftiefe trotz der Atropin-induzierten Tachykardie nicht änderte.

Einen typischen Verlauf zeigt das EEG der Vp 10 (Abb. 4, 5 und 6). Nach Lormetazepam tritt unmittelbar nach Injektionsende etwas vermehrte, unregelmäßige, rasche Tätigkeit auf. 2 Minuten nach Ende

der Lormetazepam-Injektion dominiert diffuse, rasche Tätigkeit. Sodann erfolgt der Übergang in niedrige, langsame Tätigkeit, die weiterhin von rascher Tätigkeit überlagert wird. Von der 16.-20. Minute nach der Lormetazepam-Injektion erfolgt der Übergang in höhere, langsame Tätigkeit; die rasche Tätigkeit wird spärlicher und etwas langsamer und es kommt zu den üblichen Begleitzeichen von Schlafstadien (K-Komplexe).
Nach Atropin wird die langsame Tätigkeit höher und die Häufigkeit der Deltawellen nimmt zu. Nach aller Erfahrung muß man annehmen, daß es sich hierbei um die Zunahme des Lormetazepameffektes handelt. Ein sedierender Effekt von Atropin dieses Ausmaßes besteht nicht. Die Atropin-Injektion bewirkt jedoch eine Pulsbeschleunigung.
Weckreaktionen, die nicht auf exogene Reize bezogen sind (absolute Ruhe im Versuchsraum), sondern als Ausdruck pharmakodynamischer Einflüsse des Physostigmins auf die Formatio reticularis gedeutet werden können, führen in der 42. Minute zu raschen Änderungen der EEG-Tätigkeit. Die langsamen Wellen werden stark verringert und es wird eine Grundtätigkeit aktiviert, deren Frequenzen etwas niedriger als die des Ausgangsverhaltens sind.
Nach den Weckreizen kommt es neuerlich zu Übergängen in Schläfrigkeitsstadien mit spärlichen

Alphawellenserien bei Fortbestand von überlagernder rascher Tätigkeit.

Um Vergleiche zu ermöglichen, sind in Abb. 2 zusätzlich 2 Dekadendarstellungen von Schlaftiefenkurven mit SHF 312 aus einer früheren Studie von Kappeler (18) eingezeichnet, in der die Vp's nur Lormetazepam erhielten und nicht geweckt wurden.

Dabei ist jedoch zu beachten, daß in der Vergleichskurve mit 2 mg SHF 312 BB diese Substanz in einer anderen galenischen Zusammensetzung gegeben wurde, während das in der 1 mg - Kurve verwendete SHF 312 BC dem in dieser Studie verwendeten entspricht.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchung mit der i mg SHF 312 BC - Gruppe, so zeigt sich, daß die mit Physostigmin behandelten Personen erheblich früher erwachten. Während sich die Vp's ohne Physostigmin noch 2 Stunden nach der Injektion im Mittel zwischen den Stadien B_1 und B_2 befanden, waren die Vp's dieses Versuches trotz doppelter Dosis bereits 12 Minuten nach Injektion von Physostigmin zwischen A_2 und B_0.

Ein mittleres Stadium zwischen B_1 und B_2 erreichten die Vp's ohne Physostigmin erst in der 70. Minute, während bei den Vp's mit Physostigmin dieses Stadium schon in der 37. Minute erreicht war. In der 60. Minute beträgt der Unterschied 5 Stadien.

In der 2 mg SHF 312 BB - Kurve befinden sich die Vp's nach 2 Stunden im Durchschnitt in einem Stadium zwischen C_0 und C_1, bei einem allerdings langsameren Eindringen in tiefe Schlafstadien.

Obwohl sich durch die andere Galenik der in diesem Versuch verwendeten Substanz kein direkter Vergleich ziehen läßt, wird doch die deutlich aufweckende Wirkung von Physostigmin sichtbar.

Eine antagonistische Wirkung von Physostigmin zu Lormetazepam läßt sich feststellen, wobei die Dosis von 2 mg im Einzelfall nicht ausreichend sein kann. Unter Atropinschutz sind die Nebenwirkungen sehr gering.

Zusammenfassung:

Untersucht wurde der Einfluß von Physostigmin auf die Sedierung durch Lormetazepam in einer einfachen Blindstudie mit 12 VP's.
Folgende Meßmethoden wurden angewandt:
EEG, EKG, Herzfrequenz, Blutdruck.
Die Auswertung zeigte in 9 Fällen eine antagonistische Wirkung des Physostigmins zu Lormetazepam, in einem Fall keine Wirkung, 2 VP's brachten keine Ergebnisse, da sie nicht eingeschlafen waren.
Nebenwirkungen des Physostigmins sind nicht aufgetreten.

Z e i t p l a n

Minuten	-10'	0'	+4'	+10'	+20'	+25'	+29'	+30'	+34'	+60'
EEG und Okkulogramm										
Hämoglobin und Hämatokrit	X		X	X	X		X		X	X
Lormetazepam		X								
Atropin						X				
Physostigmin								X		

Tabelle 1

Tab. 1: Vergleichende Übersicht der Stadienbezeichnungen.

	Recht-schaffen	Dement und Kleitmann	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster: führendes Kennzeichen	EEG-Wellenmuster: Reaktion
	W					Wachheit	A_0	α okz., Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)
NON-REM	1	I	A	1	very slight sleep	verringerte Vigilanz	A_1	α -Diffusion	VBR verringert
							A_2	α niedrig, spärlich, langsam	VBR paradox
						Hypovigilität		ϑ niedrig	
			B	2a		Schläfrigkeit	B_0	ϑ niedrig	VBR fehlt
				2b				α vereinzelt	
							B_1	ϑ niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertex-Wellen
				2c			B_2	ϑ mittelhoch, σ spärlich	hohe Vertex-Wellen
	2	II	C	3	ligth sleep	leichter Schlaf	C_0	ϑ hoch 30% d. Zeit,	K-Komplexe
							C_1	ϑ hoch 50% d. Zeit,	
							C_2	ϑ hoch, langsam kontinuierlich	
	3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D_0	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
							D_1	δ bis 50% d. Zeit	
							D_2	δ bis 80% d. Zeit	
	4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
						Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen/ flache Strecken	keine
	REM	V	REM	0	early morn. sleep	rasche Augen-bewegungs-Perioden	B/REM	niedrig, rasch A_1—B_2 mit Augen-bewegung	z. T. keine (B) z. T. Vertex-Wellen

Tabelle 2

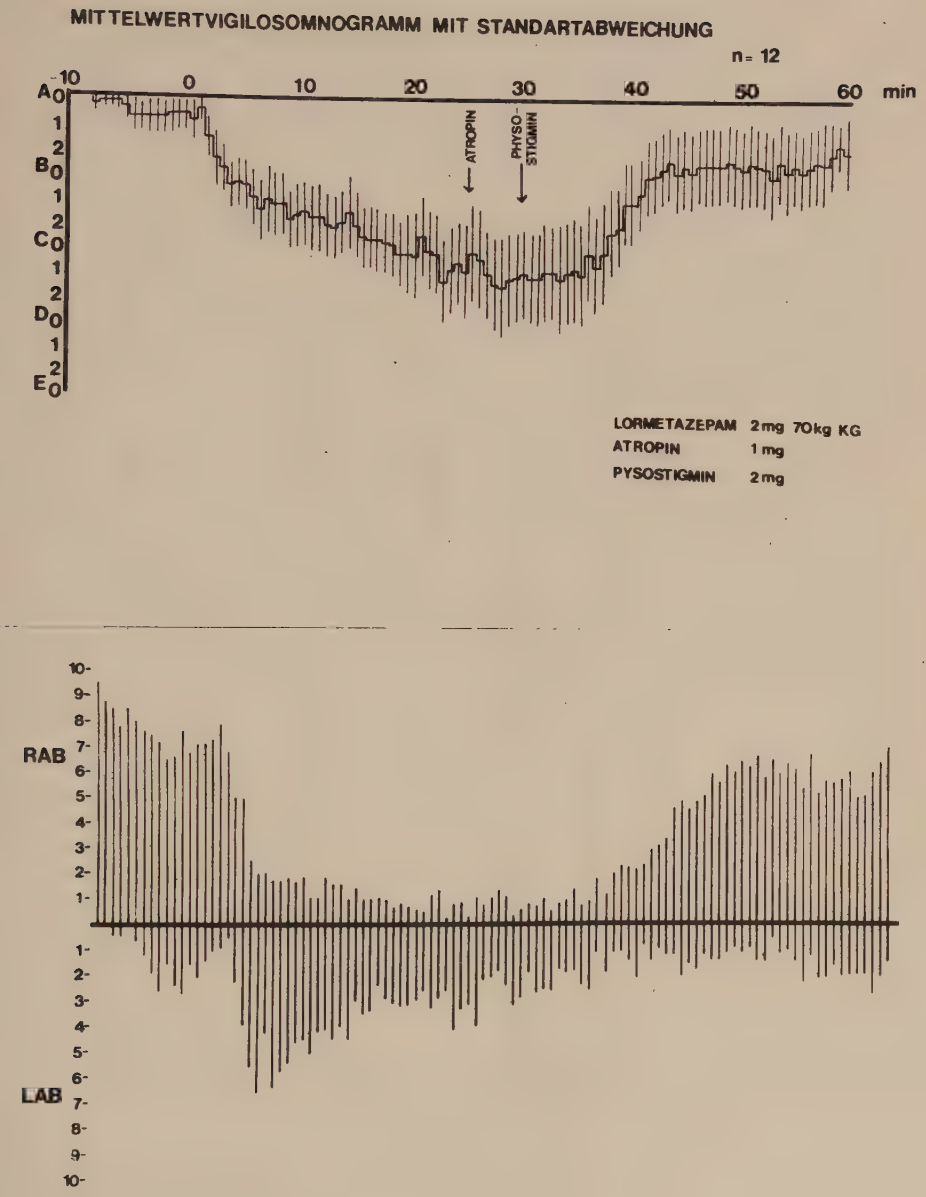

MITTELWERTVIGILOSOMNOGRAMM MIT STANDARTABWEICHUNG
n = 12
-10
0
10
20
30
40
50
60
min
A
B
C
D
E
ATROPIN
PHYSO-STIGMIN
LORMETAZEPAM 2mg 70kg KG
ATROPIN 1mg
PYSOSTIGMIN 2mg
RAB
LAB

Abb. 1

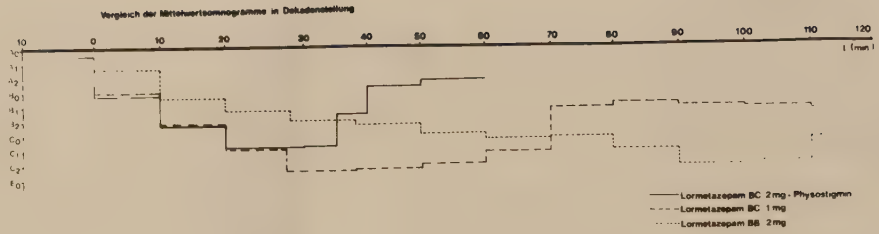

Vergleich der Mittelwertsommogramme in Dekadendarstellung
10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
t [min]
Lormetazepam BC 2 mg - Physostigmin
Lormetazepam BC 1 mg
Lormetazepam BB 2 mg

Abb. 2

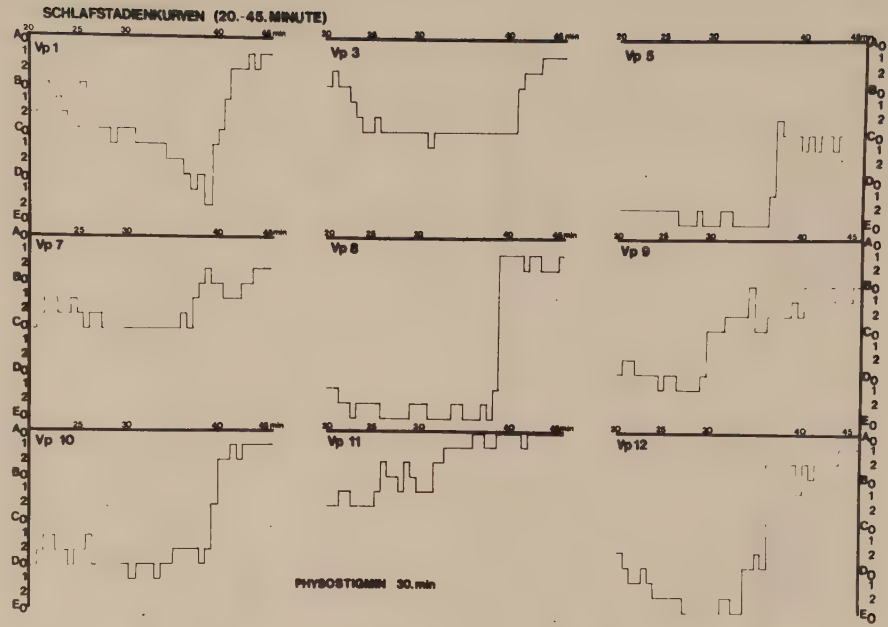

SCHLAFSTADIENKURVEN (20.-45. MINUTE)
Vp 1
Vp 3
Vp 5
Vp 7
Vp 8
Vp 9
Vp 10
Vp 11
Vp 12
PHYSOSTIGMIN 30. min

Abb. 3

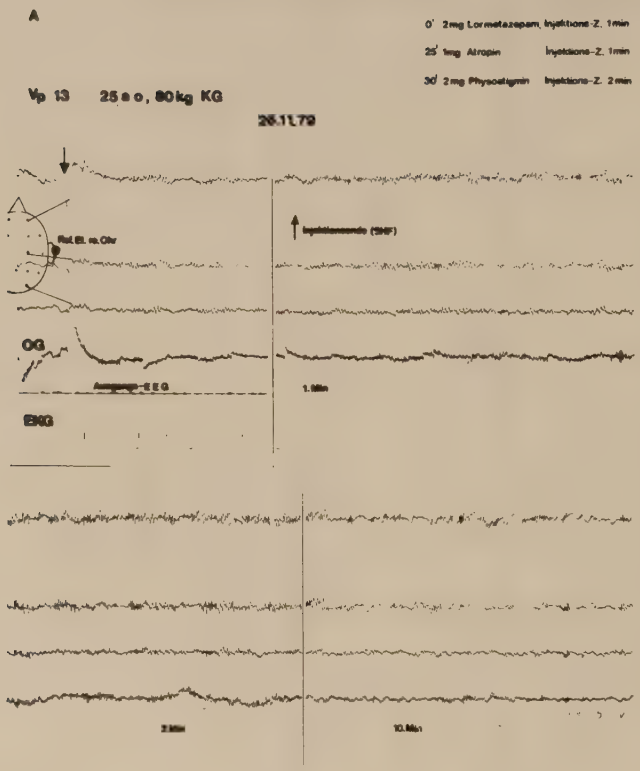

A
0' 2mg Lormetazepam, Injektions-Z. 1min
25' 1mg Atropin Injektions-Z. 1min
30' 2mg Physostigmin Injektions-Z. 2min
Vp 13 25 a o, 80 kg KG
26.11.79
Ref.El. n.Ohr
OG
EKG

Abb. 4

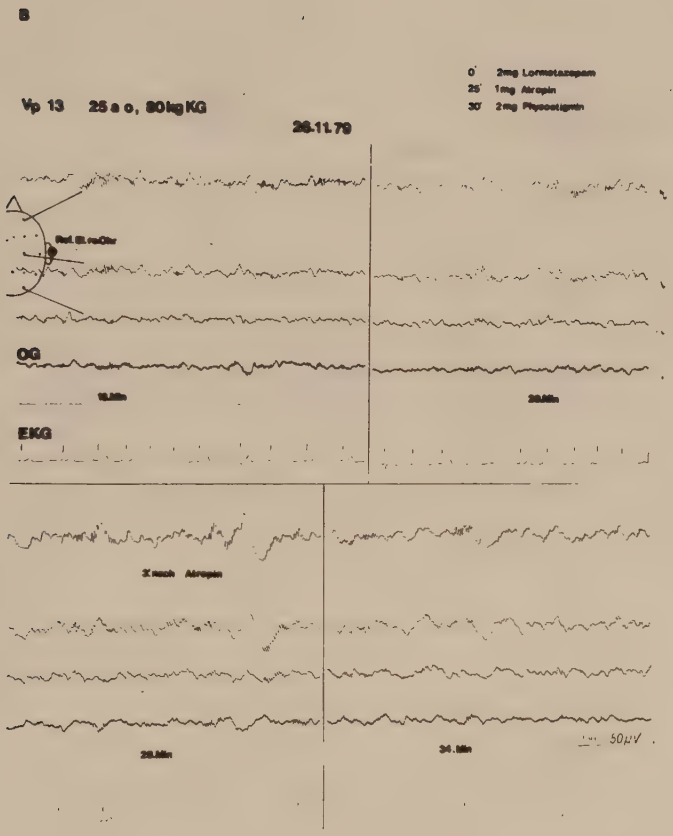

B
Vp 13 25 a o, 80 kg KG
0' 2mg Lormetazepam
25' 1mg Atropin
30' 2mg Physostigmin
26.11.79
OG
EKG
1 mV
50 µV

Abb. 5

C

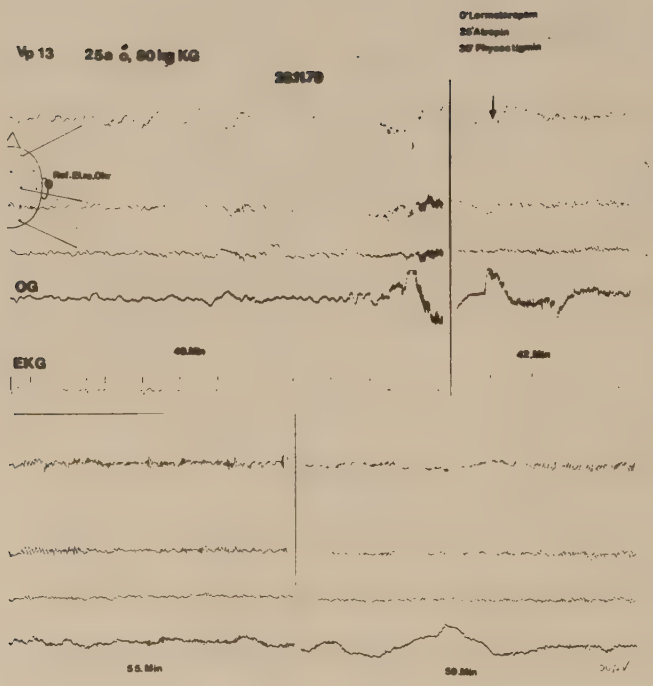


Abb. 6

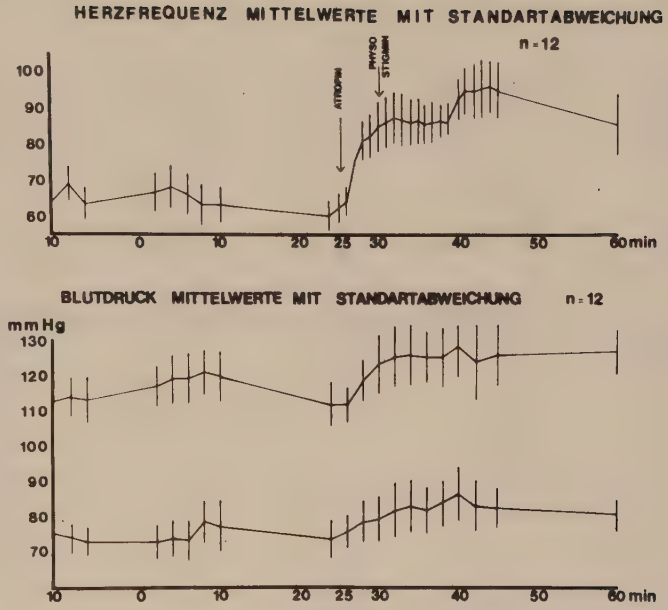

HERZFREQUENZ MITTELWERTE MIT STANDARTABWEICHUNG
n = 12
ATROPIN
PHYSO STIGMIN
100
90
80
70
60
10
0
10
20
25
30
40
50
60 min
BLUTDRUCK MITTELWERTE MIT STANDARTABWEICHUNG
n = 12
mm Hg
130
120
110
100
90
80
70
10
0
10
20
25
30
40
50
60 min

Abb. 7

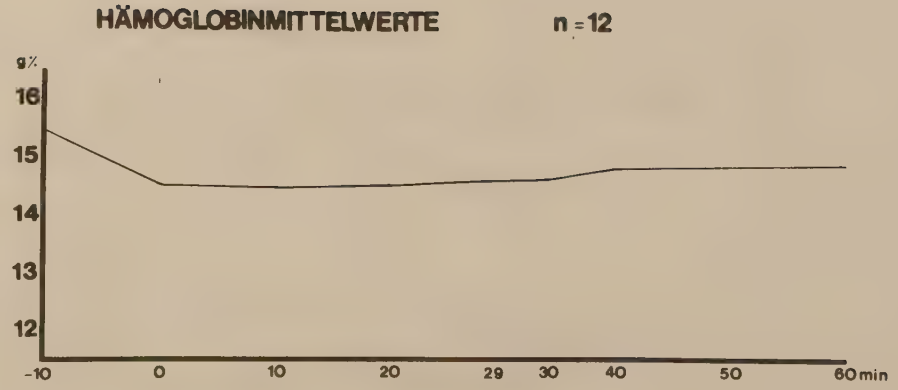

HÄMOGLOBINMITTELWERTE
n = 12
g%
16
15
14
13
12
-10
0
10
20
29
30
40
50
60 min

Abb. 8

Literaturverzeichnis

1 AMBANI, L.M., VAN WOERT, M.H., BOWERS, M.B.:
Physostigmine Effects on Thenothiazine-Induced Extrapyramidal Reactions.
444 Arch. Neurol. Vol. 29 (1973)

2 AVANT, G.R., FREEMON, F.R., SCHENKER, S., BERMAN, M.L.:
Physostigmine Reversal of Diazepam-Induced Hypnosis in Human Volunteers.
Bericht der Jahrestagung der Am. Anästhesieges. 1978

3 BALMER, H.G.R.:
Antagonism of Ketamine by Physostigmine.
British Journal of Anaesthesia 49, 510 (1977)

4 BERNARDS, W.:
Case History Number 74: Reversal of Phenothiazine-Induced Coma with Physostigmine.
Anesthesia and Analgesia, Current Researches, 52, 938 (1973)

5 BLITT, D., PETTY, W.C.:
Reversal of Loratazepam Delirium by Physostigmine.
Anesthesia and Analgesia, Current Researches, 54, 607 (1975)

6 BRADLEY, P.B. KEY, B.J.:
A Comperative Study of the Effects of Drugs on the Arousal System of the Brain
Brit. J. Pharmacol. 14, 340 (1959)

7 BREBNER, J., HADLEY, L.:
Experiences with Physostigmine in the Reversal of Adverse Post-Anaesthetic Effects.
Can. Anaesth.Soc. J. 23, 574-580 (1976)

8 CROWELL, E.B., KETCHUM, J. .:
The Treatment of Scopolamine-Induced Delirium.
Clinical Pharmacology and Therapeutics, 29, Nov. (1966)

9 CZECH, K., FRANCESCONI, M. HRUBY, K.:
Die akute Vergiftung durch trizyklische Antidepressiva und ihre Therapie mit Phyodtigminsalizylat
Wiener klinische Wochenschrift 89, 265, (1977)

10 DASBERG, H., FELDMAN, S.:
Effect of Imipramine, Physostigmine and Amphetamine on the Electrial Activity of the Brain in the Cat-
Psychopharmacologia, 13, 129 - 139 (1968)

11 DAUNDERER, M.:
Physostigmine als Antidot bei einer Limbatril-Valium-Intoxikation.
DMW, 31, 1245 - 1246 (1978).

12 DUVOISIN, R.G., RONALD, KATZ, M.D.:
Reversal of Central Antikolinergic Syndrome in MAN by Physostigmin
Jama, 296, 1963-1965 (1968)

13 ECKSTEIN, K.L., VICENTE-ECKSTEIN, A.:
Fallbericht zur zentral n Wirkung von Physostigmin.
Anaesthesist (im Druck)

14 GARBER, J.G., OMINSKY, A.J., ORKIN, F.K.:
Physostigmine Reversal of Diazepam Sedation
Anesthesiology 51, 537 (1979)

15 HOLZGRAF, R.E., VONDRELL? J.J., MINTZ, S.M.:
Reversal of Postoperative Reactions to Scopolamine with Physostigmine.

16 HORRIGAN, R.W.:
Physostigmine and Anesthetic Requirement for Halothane in Dogs
Anest.Analg. 57, 180-185 (1978)

17 JANSON, P.A., WATT, J.B., HERMOS, J.A.:
Success with Physostigmine and Failure with Neostigmine in Reversing Toxicity
Jama, 237, 2632 (1977)

18 KAPPLER, M.:
Dissertation München 1980

19 KOELLE, G.B.:
Cholinesterase and Anticholinesterase Agents
Vol. 15, Springer, Berlin

20 KUGLER, J., JOHANNES, K.J., LAUB, M., TULUWEIT, K.:
Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmung
und Gabe von Amitriptyhin-N-Oxid.
Arzneimittel-Forschung 28 (1), 475 - 479 (1973)

21 KUGLER, J.:
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis
Thieme 1966

22 LEE, J.H., TURNDORF, M., POPPERS, P.J.:
Physostigmine Reveral of Antihistamine-Induced
Excitement and Depression.
Anestesiology, 43, 683 (1975)

23 LIBERTI DI, J.H., O'BRIEN, M.L., TURNER, T.:
The Use of Physostigmine as an Antidote in
Accidental Diazepam Intoxikation.
The Journal of Pediatrics, 86, 106 (1975)

24 MEYER, Fr., SCHNEIDER, W.:
Über das Schicksal des Physostigmins im Organismus.
Arzneimittel-Forsch. 1, 165 - 167 (1951)

25 NAGY, J., DECSI, L.:
Physostigmine, a Highly Potent Antidote for Acute
Experimental Diazepam Intoxication.
Neuropharmacology, Vol. 17, Pergamon Press (1978)
469 - 475

26 ROSENBERG, H.:
Physostigmine Reversal of Sedative Drugs.
Jama, 229, 1168 (1974)

27 ROY, R.,C., STULLKEN, Ph.D., STULLKEN, E.H.:
EEG Arousal by Doxapram, Naloxone and Physostigmine
Anesthesiology No. 3, Sept. 1979

28 SITARAM, M.:
REM Sleep Induction by Physostigmine Infusion During Sleep.
Sciencs 191, 1281-1283 (1976)

29 SMILLER, B.G., BARTOLOMEW , E., SIVAK, B.J., ALEXANDER, G.D., BROWN, E.M.:
Physostigmine Reversal of Scopolamine Delirium in Obstetric Patients

30 SMITH, D.B., SHERMAN, R.L., HYDE, M.L.:
Physostigmine Reversal of Sedation in Parturients.
Anesth.Analg. 55, 478 - 480 (1976)

31 SCHUSTER, P., GABRIEL, E., KÜFFERLE, B., KARORATH , M.:
Reversal by Physostigmine of Clozapine-Induced Delirium.
The Lancet, 3, 37 - 38 (1976)

Herrn Prof. A. Doenicke möchte ich für die Überlassung des Themas und den freundlichen Rat danken.

Herrn Dr. B. Grothe gilt mein besonderer Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Prof. Kugler und Frau Laub danke ich für die Auswertung der EEGs

Lebenslauf.

Am 7.4.1953 wurde ich in Lindau (B) als Sohn des Landmaschinenkaufmanns Günther Zwisler und seiner Ehefrau Gerda, geb. Schmidt, geboren.

Von 1959 bis 1964 besuchte ich die Volksschule Weißensberg und wechselte nach bestandener Aufnahmeprüfung ans Bodenseegymnasium Lindau. Dort bestand ich am 8.6.1973 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1974 begann ich an der Universität München das Studium der Zahnmedizin, wo ich am 22.4.1975 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 26.11.1977 die zahnärztliche Vorprüfung ablegte.

Das Staatsexamen beendete ich am 12.12.1979.